

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N° 134

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice QUIGNON

Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

LYMPHOSARCOME

DU MÉDIASTIN

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

189

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice QUIGNON

Externe des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

LYMPHOSARCOME

DU MÉDIASTIN

Président : M. P. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
	WIDAL
Clinique médicale	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	REITTERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A Monsieur le Professeur CARNOT

*qui a bien voulu accepter la présidence de cette
thèse.*

A Monsieur le Docteur HARVIER

*à qui je dois tout de mon éducation médicale.
Je dédie ce modeste travail en témoignage de
mon admiration et de ma reconnaissance.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
LYMPHOSARCOME
DU MÉDIASTIN

Le point de départ de cette étude est un cas de lymphosarcome du médiastin, étudié en collaboration avec M. Blamontier, dans le service de M. le Professeur Carnot. Nous exposerons d'abord l'observation, nous ferons ensuite une revue des cas publiés, qui nous permettra de juger où en est actuellement la question. Nous insisterons particulièrement sur la coexistence plusieurs fois signalée de la syphilis, et nous tenterons d'interpréter l'influence du traitement antisypilitique. Enfin nous exposerons nos conclusions.

OBSERVATION

Mme C..., âgée de 38 ans, entre le 10 octobre 1922, dans le service. Elle est très gênée par une tumeur cervicale dont le volume augmente rapidement; elle se plaint d'autre part d'une asthénie et d'une dyspnée très prononcées qui lui interdisent toute activité.

Rien dans les antécédents héréditaires. Dans les antécédents personnels nous trouvons une enfance et une adolescence normales, mais elle se marie en 1906, âgée de 22 ans, avec un syphilitique ancien (depuis 1902), qui ne se soigne qu'au cours de la guerre; il vient de mourir, mais ils sont séparés depuis un an. Dans l'année qui a suivi son mariage, notre malade a fait une fausse couche de six mois; dix-huit mois plus tard elle en refait une de quatre mois et demi. Elle eut ensuite deux enfants vivants, actuellement un peu anémiques et peu développés.

Trois ans après son mariage, à 25 ans, elle commence à se sentir fatiguée, facilement dyspnéique, et n'a jamais pu mener à bien un travail un peu pénible; chaque hiver elle tousse, mais jamais d'hémoptysie. Dans sa famille pas de goitreux. Elle-même n'a jamais quitté Paris.

Il y a deux ans elle fait une pleurésie gauche avec épanchement qui guérit après thoracanthèse; on lui en affirme la nature tuberculeuse.

En mars 1922, la malade sent que ses creux sus-claviculaires se comblent; d'abord envahis par du tissu mou, puis dur. L'état général est bon, mais la dyspnée se montre plus fréquemment. Le 15 avril elle remarque qu'une grosseur médiane dure, semble émerger de sa poitrine. Depuis cette date, obéissant à des tendances extensives continues, la masse croissant sans cesse va devenir la tumeur que nous étudierons à l'entrée. En même temps les signes fonctionnels s'accroissent, l'entourage s'aperçoit qu'elle est fréquemment cyanosée; elle-même accuse des palpitations; les nuits sont troublées par des accès de dyspnée; parfois même, mais d'une manière assez capricieuse, elle avale de travers; des

quintes de toux suivies de régurgitations surviennent au début des repas, ou à l'occasion d'ingestions minimales d'aliments. Tout cela la conduit consulter à l'hôpital Saint-Antoine. Dans le service du Docteur Béchère on constate, au cours d'une radioscopie faite par M. Paul Gibert : « une volumineuse tumeur médiastine obscurcissant le médiastin entre les clavicules et la région de la base du cœur. On ne perçoit pas de battements à la limite de la masse opaque. En oblique antérieure gauche on ne peut pas délimiter la partie postérieure de la masse opaque. Le médiastin postérieur est obscur et son opacité se continue avec celle de la colonne vertébrale. Le bord antérieur de la tumeur est à environ un centimètre du plastron sterno-costal. Champ pulmonaire gauche gris. Vraisemblablement volumineuse ectasie aortique avec médiastinite. »

Il n'y a eu à cette époque ni examen de sang, ni institution d'un traitement antisyphilitique, mais on lui fait douze séances de radiothérapie. A la fin du mois d'avril la tumeur n'a pas cessé de s'accroître et l'ensemble du cou est déformé, d'une manière progressive, si bien qu'en juin le cou de la malade a doublé de volume. La dyspnée et la cyanose augmentent d'intensité et l'obligent à se faire hospitaliser au Perpétuel Secours. A son entrée on remarque l'œdème des deux épaules : on lui dit à nouveau qu'elle a une maladie de l'aorte et on lui fait des injections de sérum gélatiné. Mais les signes fonctionnels s'accroissent, la dyspnée devient très intense, au point d'interdire à la malade le décubitus horizontal, et de l'obliger à rester jour et nuit assise sur son lit. Par crises elle ressent une gêne rétro-sternale très marquée sans caractère d'angoisse, mais plutôt une oppression con-

tinue avec accès de suffocation. Par intermittences la voix est couverte. La malade maigrit rapidement.

Elle quitte le Perpétuel Secours, vient consulter à Beaujon et est admise.

A l'entrée, le 10 octobre, la malade est très dyspnéique ; on note une véritable orthopnée ; la respiration est très accélérée et bruyante ; assise sur le lit la malade ne peut dormir que soutenue par une pile d'oreillers. La cyanose est aussi nette, les lèvres sont bleues, le nez violacé, les pommettes injectées de sang veineux. L'état général est très mauvais ; la malade pèse 36 kg. 7, les masses musculaires sont fondues, la peau est sèche et écailleuse.

Le cou est absolument déformé : de l'os hyoïde au manubrium en hauteur, du bord postérieur d'un muscle sterno-mastoïdien à l'autre en largeur on ne peut palper qu'une sorte de blindage, de plaque régulière, dure, extrêmement résistante, lisse, sans bosselures, indolore ; cette masse fait en avant une saillie globuleuse qui déforme entièrement la région anatomique, et dans laquelle il ne saurait être question de découvrir le corps thyroïde, non plus que les masses musculaires de cette région. La peau est tendue, lisse, sillonnée de veinules saillantes très développées, mais elle se mobilise facilement sur la tumeur à laquelle elle n'adhère pas. Toute cette masse immobilisable sur la colonne vertébrale, englobe l'appareil trachéo œsophagien qui reste fixe pendant la déglutition. De derrière la partie moyenne des clavicules émerge un gros chapelet ganglionnaire formé d'éléments très durs, sans périadénite, absolument immobiles eux aussi sur les plans profonds. Cette masse remonte jusqu'au contact de l'apophyse mastoïde, infiltre les loges paro-

tidiennes, et efface les dépressions rétro et sous angulo-maxillaires. On ne peut trouver le poulx carotidien.

En bas la masse file sans transition derrière les clavicules et le sternum, dans la cage thoracique ; les battements aortiques sont introuvables.

Dans la région antéro supérieure du thorax la circulation sous cutanée est assez marquée ; les régions deltoïdiennes sont infiltrées par un peu d'œdème dur. La partie supérieure du thorax correspondant aux quatre premiers espaces intercostaux paraît projetée en avant comme par une force agissant de dedans en dehors. Le doigt sur le tiers interne de ces espaces ne trouve plus la sensation de gril costal, ils sont remplis, les dépressions sont disparues. La respiration est uniquement abdominale : la malade pousse.

La palpation donne au thorax, comme au cou la sensation qu'un blindage rétro-sternal a supprimé la mobilité normale des cartilages costaux. On ne peut trouver la pointe du cœur. En arrière pas de rétraction costale.

La percussion donne une matité de bois, de la fourchette sternale à l'appendice xyphoïde, et d'une ligne axillaire à l'autre. Les deux bases sont submates en arrière. On a enfin une zone de sonorité relative, répartie sur deux bandes paravertébrales, de la largeur de la main et remontant de chaque côté à l'épine de l'omoplate.

L'auscultation montre que : les bruits du cœur sont sourds sans souffles, sans arythmie. Le poulx bat à 120 ; la tension est 12/8 au Pachon ; il y a synchronisme et égalité des poulx.

On trouve au poumon gauche une certaine rudesse du sommet ; une forte diminution de la respiration à la base, une ponction exploratrice est négative ; dans toute l'étendue

du poumon droit : une respiration rude superficielle, avec sibilants et ronchus, à la base des sous crépitants.

La dysphagie est peu accentuée et capricieuse. Le foie est ptosé, légèrement douloureux à la pression. La Rate n'est pas perceptible. Météorisme léger.

Pas d'adénopathie axillaire ou inguinale.

Les réflexes sont normaux aux membres supérieurs et inférieurs ; pas de signe de Robertson. Pas de troubles de la sensibilité — musculature oculaire intrinsèque et extrinsèque parfaitement normale — pas de tremblements musculaires.

Pas de sucre ni d'albumine dans les urines. L'examen laryngé fait par M. le Dr Baldenweck : ne montre rien d'apparent : les cordes sont normales, le bord libre de la droite est seulement un peu infiltré. Pas de paralysie récurrentielle.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	62 o/o
Grands mononucléaires.....	4 o/o
Moyens mononucléaires.....	22 o/o
Lymphocytes.....	9 o/o
Éosinophiles.....	3 o/o
Hématies.....	3.240.000
Leucocytes.....	10.500
Hémoglobine.....	70 o/o

Le Wassermann dans le sang fait à Saint-Louis est très fortement positif = + + +

La recherche du B. Koch, dans les crachats, d'ailleurs rares, est négative.

Quelques jours après son entrée, la malade ébauche un léger mouvement subfébrile qui va désormais persister entre

37° 5 et 38° 5. L'examen radioscopique montre : une tumeur cervicale volumineuse se continuant dans le médiastin, avec une grosse masse qui déborde sur les deux poumons. Le médiastin est sombre, l'aire cardiaque en occupe une partie. Les contours sont flous, pas de battements aortiques.

Dès le lendemain, le diagnostic de médiastinite syphilitique associée à une cellulite cervicale de même origine paraissant plausible, le traitement antisiphilitique est institué ; du 11 octobre au 17 novembre ; on fait 4 gr. 60 de novar intraveineux. L'action thérapeutique a été très particulièrement remarquable : dans les huit premiers jours pas de modification, dans les huit jours suivants surviennent des crises de suffocation diurnes ou nocturnes, indépendantes de tout effort. A partir du 25 octobre s'amorce une amélioration évidente : la masse est moins dure, moins consistante : elle semble fondre. Les ganglions sus claviculaires sont peu modifiés. Le 8 novembre la malade accuse un point de côté à la base droite, et tousse plus que de coutume ; les jours suivants elle présente à ce niveau des signes cliniques d'épanchement des plus nets. Le 10, on la ponctionne et l'on obtient 150 centimètres cubes d'un liquide histologiquement hémorragique à formule lymphocytaire sans grandes cellules rappelant les figures cancéreuses. La réaction de Rivalta est positive.

Un nouvel examen radioscopique montre que la zone sombre médiastinale qui débordait sur les deux poumons est très notablement diminuée, presque de moitié. Cette amélioration devient cliniquement évidente vers le 20 novembre, la malade a alors reçu 4 gr. 60 de novar ; elle a eu six fois la dose maxima de 0 gr. 60 correspondant à son poids de

37 kgs. — La masse cervicale est en effet diminuée de la moitié de son volume. Bien qu'on ne sente toujours pas les battements carotidiens et qu'on ne puisse palper la trachée, le blindage cervical s'est assoupli, la peau se laisse maintenant déprimer.

La dyspnée persiste sans changements ; on ponctionne la base droite dont l'épanchement ne tarira plus jusqu'à la mort ; le liquide se reproduit d'ailleurs rapidement : On évacue ainsi : le 16 novembre 400 centimètres cubes ; le 21 : 250 centimètres cubes ; le 28 décembre : 250 centimètres cubes ; le 3 et le 6 janvier 500 centimètres cubes. L'inoculation au cobaye est négative. — Le 28 décembre le Wassermann dans le sang est partiellement positif. — On fait 7 piqûres de Quinby du 1^{er} au 13 décembre, on doit arrêter en raison de la stomatite.

L'état de la malade ne se modifie plus ; la tumeur cervicale conserve un volume, un aspect et une consistance constantes. — Les examens quotidiens ne montrent aucune modification clinique ; cependant la tension baisse, le 2 janvier, elle mesure 7,5/5. — Le 15 décembre un nouvel examen radioscopique montre que la tumeur médiastinale maintient la réduction de volume déjà constatée. — Le 22 décembre on recommence une série de sanar, mais dans les premiers jours de janvier la température monte, les signes fonctionnels augmentent d'intensité, la cyanose est plus marquée, la dyspnée plus alarmante, la malade n'absorbe plus qu'un peu de lait, elle n'urine plus et meurt subitement le 7 janvier 1923.

Autopsie. — Pour détacher le plastron sterno-costal, il faut : 1^o gratter sa face postérieure à laquelle adhère une

tumeur volumineuse qui a envahi le muscle triangulaire du sternum. — 2° couper les trois premiers cartilages costaux et la partie interne de la clavicule qui sont enfouis dans la masse tumorale : l'on se trouve alors en présence d'une tumeur très volumineuse paraissant occuper la presque totalité de la cage thoracique ; elle s'étend en hauteur du maxillaire inférieur au diaphragme, en largeur elle occupe toute la moitié gauche du thorax, et atteint à droite une ligne verticale passant à 3 centimètres du bord droit du sternum. Pour enlever cette masse il faut en haut ; l'isoler de la peau en remontant surtout à droite jusqu'à l'angle du maxillaire inférieur ; à gauche libérer les adhérences qui fixent la masse à la cage thoracique, et en arrière à la colonne vertébrale. En bas, la masse adhère au diaphragme dans toute sa moitié gauche et dans la moitié interne de l'hémithorax droit. Ainsi isolée, la tumeur apparaît blanc rosée, de surface mamelonnée et semble constituée par deux masses superposées : 1° une supérieure cervicale grosse comme le poing, étendant à droite vers l'angle postérieur de la mâchoire un prolongement centré par l'axe vasculo-nerveux carotidien ; 2° une inférieure qui vue de face adhère par son bord droit aux 2/3 inférieurs de la face médiastinale du poumon droit ; sur cette face antérieure rien ne distingue le péricarde rien n'apparaît du poumon gauche.

Sur la face postérieure on ne voit ni l'œsophage ni l'aorte ; le poumon gauche apparaît sous la forme d'une bande large de 6 centimètres environ.

La plèvre droite contenait un épanchement hémorragique d'un litre et demi environ ; dans la plèvre gauche : 500 centimètres cubes d'un liquide citrin.

On prend une meilleure connaissance de la tumeur sur 3 coupes horizontales :

1^o sur une première coupe passant à 5 centimètres du sommet de la tumeur on voit : une section du manubrium dont la face antérieure est recouverte par une bande de tumeur d'un centimètre et demi d'épaisseur : au pourtour de la trachée on note une coloration plus foncée de la tumeur, qui paraît indiquer le corps thyroïde ; sur les côtés, on trouve les artères carotides et les veines jugulaires parfaitement perméables : en arrière l'œsophage ; tous ces organes dont les rapports réciproques ne sont pas modifiés, sont pris dans la tumeur comme dans une coulée de suif.

2^o une seconde coupe faite 6 centimètres au-dessous passe par la portion horizontale de la crosse de l'aorte : à ce niveau le poumon droit est libre ; le gauche n'a de libre qu'une partie de sa face postérieure ; au sein de la tumeur pas de ganglions nettement limités, ils font partie de la tumeur et seule subsiste leur trame anthracosique.

3^o) Une troisième coupe faite 5 centimètres plus bas passe par l'émergence des vaisseaux de la base du cœur ; elle ouvre le péricarde qui contient un épanchement de 60 centimètres cubes environ. Le péricarde est très épaissi et il est impossible de trouver entre lui et la tumeur un plan de clivage. Le cœur est cependant complètement libre à l'intérieur de la cavité. Sur le péricarde viscéral de la face intérieure du ventricule gauche on voit des tâches ecchymotiques. Le péricarde des gros vaisseaux de la base, très épaissi, a environ un centimètre d'épaisseur. Les oreillettes sont envahies.

Les poumons sont réduits au cinquième de leur volume normal, environ, le droit libre dans sa partie supérieure

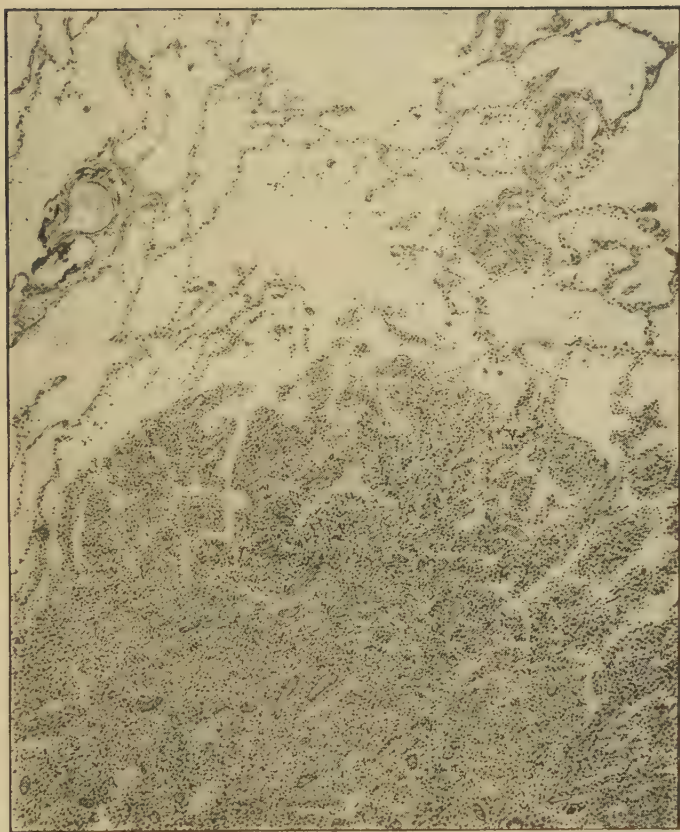


FIG. 1

En bas, on voit la coque pleurale épaissie et envahie par les éléments néoplasiques, qui dans la partie supérieure de la figure infiltrent les cloisons interalvéolaires.

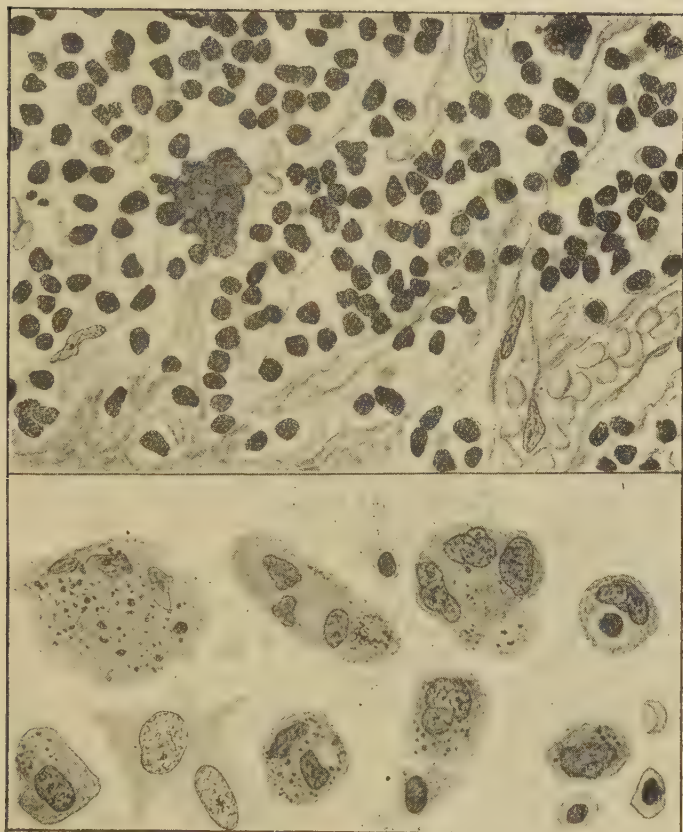


FIG. 2

On voit ici la forme généralement arrondie des éléments néoplasiques; dans la partie inférieure de la figure on voit les monstruosités nucléaires.

adhère par sa face médiastinale et à partir du hile au reste de la tumeur ; le gauche bien plus réduit encore n'a qu'une petite partie de sa face postérieure libre.

L'aorte, la trachée, les grosses bronches, l'œsophage, sont parfaitement perméables, de même que la veine cave supérieure [qui est béante ; macroscopiquement les parois de ces organes ne semblent pas touchées.

Le foie est cardiaque, légèrement muscade, scléreux ; il montre un petit infarctus dans le lobe droit. La rate dure et scléreuse n'est pas augmentée de volume.

Les reins sont petits, congestionnés ; rien aux autres organes.

Examen histologique. — 1^o) D'un fragment prélevé à la limite de la tumeur et du poumon gauche : il montre une coque pleurale adhérente infiltrée par des éléments néoplasiques (moitié inférieure de la figure 1). La limite pleuno-pulmonaire est absolument disparue, la tumeur commence à envahir les cloisons interalvéolaires ou interlobulaires vraisemblablement par voie lymphatique (moitié supérieure de la figure 1).

La vascularisation est très riche, l'ensemble fort homogène.

Un plus fort grossissement met en évidence, d'une part ; la gracilité du réseau conjonctif, d'autre part : la non systématisation des éléments cellulaires anormaux autour des vaisseaux, et enfin la forme généralement arrondie des éléments néoplasiques {dont la majorité a le type de la cellule embryonnaire et montrent des mitoses et des monstruosité nucléaires (partie supérieure de la figure 2).

L'étude des cellules monstrueuses (partie inférieure de la figure 2) montre encore le polymorphisme du protoplasma, des noyaux bourgeonnants et multiples.

2°) Des taches ecchymotiques du péricarde : celui-ci est très épaissi ; infiltré des mêmes cellules rondes avec mêmes figures monstrueuses ; elles s'insinuent dans l'épaisseur du muscle cardiaque en dissociant les fibres musculaires ; elles se rarefient en s'éloignant du péricarde.

3°) De la masse péri-carotidienne : les parois des vaisseaux, artère carotide et veine jugulaire sont indemnes, le pneumogastrique un peu dissocié.

4°) D'un fragment prélevé en pleine masse cervicale : on trouve une nappe uniforme des mêmes éléments néoplasiques avec même réaction fibreuse.

Il s'agit d'un lymphosarcome médiastino-cervical.

La recherche du B. Koch, et des spirochètes par la technique de Levaditi, faite dans de nombreuses coupes n'a donné aucun résultat.

Historique. — Le lymphosarcome n'est devenu l'entité morbide, actuellement bien reconnue qu'après une série de sélections faites dans le groupe isolé en 183 par Hodgkin : celui-ci publiant un certain nombre de cas, caractérisés par une cachexie progressive une tuméfaction généralisée des ganglions lymphatiques et de la splénomégalie faisait entrer dans un même cadre de cas de leucémie, de tuberculose et de maladie qui porte maintenant son nom. En 1845 Virchow, découvre dans un certain nombre de cas cliniquement similaires : une accumulation de leucocytes dans le sang. Wilkes nomme, peu après, anémie lymphatique, un syndrome constitué par la formation d'adénopathies à point de départ le plus

souvent cervical associées à de la splénomégalie, de l'anémie et une cachexie progressives (1856).

Quelques années plus tard ; il englobe, sous le nom de Maladie de Hodgkin, tous les cas d'adénopathie non accompagnés d'altérations sanguines (1865).

Entre temps Wunderlich (1858), Lambl (1860), Billroth (1861) publient des cas analogues sans étude d'ensemble, et c'est à Virchow que revient le mérite de proposer une première classification (1863), il individualise :

1°) La leucémie lymphatique 2°) l'hypertrophie ganglionnaire simple avec splénomégalie, et altérations sanguines modérées, 3°) le lymphosarcome, consistant en tumeurs d'origine ganglionnaire à marche progressive, en dépit de tout traitement et offrant le caractère négatif capital de n'avoir pas d'altérations sanguines. Au microscope on peut distinguer deux formes : a) la forme atténuée avec une simple prolifération intense des cellules lymphoïdes ordinaires. b) la forme sévère où les cellules lymphoïdes sont enserrées dans du tissu conjonctif et un réticulum abondant. Trousseau en 1865, fait une magistrale description de l'Adénie qui différencie cliniquement d'une façon définitive l'hypertrophie simple des ganglions lymphatiques, de tous les états voisins compliqués d'altérations sanguines Wunderlich publie encore quelques cas (1866) ; puis Birch-Hirschfeld (1867) constate dans un cas de lymphosarcome des cellules monstrueuses et Langhans (1872), commentant la classification de Virchow, substitue à la

forme sévère du lymphosarcome, le terme de lymphosarcome malin. Cette distinction entre les deux formes du lymphosarcome répondant l'une à une simple hyperplasie (Adénie, Maladie de Hodgkin), l'autre à une évolution plus sévère et liée à des altérations cellulaires monstrueuses est très combattue par Winniwarter qui n'y voit que deux manifestations d'une même maladie.

En 1893, Kundrat fait du lymphosarcome une maladie prenant origine dans un organe lymphoïde et envahissant les territoires voisins par voie lymphatique. Reed en 1902 propose la définition nouvelle « c'est une entité pathologique dont les gros caractères sont l'augmentation progressive indolore de tissus lymphatiques ou lymphoïdes, à point de départ cervical fréquent, sans altérations sanguines comparables à celles de la leucémie. La figure histologique est spécifique, elle consiste en la richesse de reticulum, en la présence de cellules lymphoïdes, de cellules monstrueuses caractéristiques et une transformation graduelle du tissu conjonctif aboutissant au tissu fibreux ». Steinberg en 1908 isole le leucosarcome constitué par des productions cancéreuses de certains organes et une leucémie à lymphocytes très grands. Pour Dominici et Ribadeau Dumas « le lymphosarcome est une tumeur formée de cellules libres de grande taille à noyau simple ou bourgeonnant situées dans des mailles lymphatiques circonscrites par un reticulum conjonctif à travées épaisses : il se différencie du sarcome où la tumeur est formée de cellules con-

jonctives anastomosées entre elles; de fentes lymphatiques étroites contenant peu de cellules libres et de vaisseaux à parois embryonnaires, le lymphadénome est constitué par des cellules lymphatiques petites, indifférenciées, disposées dans des interstices limités par un reticulum très délicat ».

Étiologie. — Il semble bien qu'on tende actuellement à considérer le lymphosarcome médiastinal comme d'origine thymique : ceci est admis depuis l'étude de Letulle, par Lorrain et Durozoy, Ewing James, Janeway et Harvier. Cependant Delessert étudiant huit tumeurs malignes primitives du médiastin conclut que leur origine n'est le plus souvent pas démontrable et qu'il faut réserver le terme de tumeur maligne du thymus, jusqu'à plus ample informé, aux tumeurs du médiastin laissant reconnaître sans aucun doute la présence d'éléments anatomiques de provenance thymique : corpuscules de Hassal, cellules corticales ou médullaires du thymus.

Quelque soit son origine, le lymphosarcome a une évolution clinique, une extension peu comparables à ce qu'on voit dans les tumeurs cancéreuses. Dominici et Ribadeau Dumas concluent que « la néoplasie d'aspect sarcomateux et la néoplasie inflammatoire résultent de processus parallèles ressortissant à une même condition étiologique ». Il nous paraît légitime de faire une application de cette hypothèse aux cas où l'on peut déceler chez les malades une affection susceptible d'enflammer d'une manière chronique

leur système lymphatique médiastinal. Ross a trouvé deux fois la tuberculose et l'a incriminée. La syphilis a été plus souvent notée : Boudet observe un lymphosarcome du médiastin débutant un an après un chancre syphilitique dont le malade avait conservé une grosse adénopathie. Berghausen (1920) constate dans deux cas de lymphosarcome diagnostiqués histologiquement, la coexistence certaine de la syphilis (notion de l'infection ; S, W positif) il mit ces deux malades au traitement arsenical, et il constate chez le premier une amélioration temporaire ; chez le deuxième la tumeur cervical diminue de moitié. Le résultat est resté partiel et n'a pas enrayé l'invasion graduelle qui dans les deux cas a abouti à la mort.

Notre observation montre un cas très comparable et nous permet d'envisager le rôle possible de la syphilis dans la genèse de certains lymphosarcomes. Cet argument d'ordre thérapeutique nous paraît avoir d'autant plus de valeur qu'il n'est pas dans les habitudes de la médication arsenicale d'améliorer les tumeurs malignes. Nous voyons au contraire Balzer et Milian présenter un lymphadénome du cou qui avait reçu du 606 un coup de fouet « formidable » les auteurs déclarent d'autre part qu'ils ont pu constater déjà cet effet nocif sur d'autres tumeurs malignes. Nous ne pouvons mieux faire pour conclure sur ce point que de citer cette phrase de l'étude de Ménétrier sur les causes de cancer ; il n'est pas inutile d'insister sur l'importance de certaines maladies telle que la syphilis dont l'action irritative cancérigène ne

s'étend pas seulement aux lésions chroniques superficielles telle que la leucoplasie buccale, mais doit être cherchée et peut être trouvée dans un nombre considérable de visceropathies elles aussi précancéreuses ; comme nous sommes mieux armés aujourd'hui qu'autrefois dans la lutte antisypilitique, il y a là des indications que le médecin ne saurait en aucun cas négliger.

Les travaux très récents de Webster méritent d'être rapportés ; il se refuse à voir dans le lymphosarcome une néoplasie maligne comparable aux autres tumeurs : la physionomie clinique et les caractères histologiques sont trop différents ; de plus il étudie l'activité des lymphocytes en milieu convenable, à la température du corps et leur trouve des mouvements améboïdes ; il réussit d'ailleurs à fixer ce caractère sur des préparations. Dès lors la présence d'un corps chimique indéterminé dans l'individu peut être une cause d'appel pour les cellules lymphoïdes, d'où formation suivant le point où se trouve ce corps d'un lymphosarcome ou d'une leucémie si il se trouve dans le sang.

Anatomie pathologique. — Le siège en est variable, dans 75 0/0 des cas, il se cantonne au médiastin antérieur. Exceptionnellement il reste en capsule (Roccavilla). Il se présente sous la forme d'une tumeur rétro-sternale le plus souvent adhérente au plastron qu'elle envahit ainsi que le muscle triangu-

laire du sternum. Dans un cas de Janeway la tumeur a érodé le plastron et s'est ulcérée.

La veine cave supérieure est englobée dans la tumeur ; exceptionnellement ses parois sont envahies et sa lumière est obstruée par des formations lymphosarcomateuses (le cas d'Harvier). Plus souvent la lumière du vaisseau est seulement réduite. L'atteinte des artères n'a jamais été signalée. Dans la règle le péricarde est envahi ; cette atteinte néoplasique peut être partielle et se localiser au péricarde des vaisseaux de la base ; généralisée, elle l'épaissit, le soude aux plèvres, ce qui transforme cette région en une masse qui ne laisse pas soupçonner le cœur. Le muscle cardiaque peut-être infiltré (Wolff et Giet) le point de départ est le péricarde. Strauss Webster montrent deux cas où les parois ventriculaires sont envahies, de même Wilkes. Les oreillettes réduites de volume par compression peuvent être aussi envahies. Strauss a mis en évidence cette atteinte néoplasique qui obstruait l'abouchement de la veine cave supérieure.

La trachée, souvent entourée, peut être aplatie (Lasnier). La sténose bronchique est fréquente (Lichty). Le pneumogastrique et les récurrents sont englobés. Les plèvres sont toujours atteintes et propagent la néoplasie aux poumons dont les parois interalvéolaires sont souvent infiltrées. L'aorte est toujours intacte ; les portions ascendantes et horizontales de la crosse sont enrobées dans la masse néoplasique. Parfois aussi l'aorte thoracique, dans

les cas où le médiastin postérieur est envahi (Lagente Taley et Graves, cas personnel).

L'incarcération de l'œsophage, comme dans notre cas est exceptionnelle.

La tumeur s'étend très haut dans la région cervicale et entoure le paquet vasculo nerveux carotidien le volume du cou peut être doublé. L'infiltration de la tête du pancréas (Tuley et Graves), l'atteinte de quatre vertèbres dorsales (Roccavilla) sont faits exceptionnels. Nous ne reprendrons pas l'étude histopathologique que déjà nous avons faite, elle correspond à celle qui a été faite par les autres auteurs, mais nous faisons remarquer que les lésions macroscopiques sont impuissantes à faire porter le diagnostic de lymphosarcome et que l'examen histologique s'impose dans tous les cas.

Symptomatologie. — Il est difficile de donner un tableau clinique de lymphosarcome médiastinal. Les signes d'abord obscurs forment ensuite un faisceau qui amène à soupçonner la tumeur médiastinale et la rechercher.

La dyspnée apparaît très tôt, intermittente, simple essoufflement, fugace elle devient très vite habituelle, s'exagère au moindre effort, elle peut être le seul symptôme (Lasnier-Welster, obs. I). Elle peut aller à l'orthopnée : la respiration est alors pénible, angoissée, bruyante et prolongée ; elle oblige le malade à conserver la position assise (Lichty). On la trouve associée au cornage (Harvier) ; au tirage

sus claviculaire et sus-sternale (Lassalle), traduisant ainsi la compression de la trachée ou d'une bronche souche.

La toux, souvent précoce peut être le premier symptôme longtemps isolé (Lorenzini) elle est spasmodique, violente, quinteuse (Janenay obs. IV ; Lagente) ; rauque et aboyante (Harvier). Les accès rappellent ceux de la coqueluche, mais sans reprise inspiratoire et sans expectoration. On peut la voir associée à une dyspnée paroxystique survenant sans cause appréciable, et qui prend parfois la forme d'un accès de suffocation ; un de ces accès terrible relevant d'un spasme glottique peut nécessiter la trachéotomie d'urgence ; cette toux, ce type de dyspnée très différent du premier décrit, reconnaissent comme cause l'irritation du pneumogastrique et du récurrent.

La voix est rarement modifiée, sauf à la période ultime (Lasnier, Lagente, Boudet) ; ces auteurs incriminent une lente atteinte du récurrent.

La dysphagie se voit à tous les degrés, depuis une simple gêne (Lagente, Welster obs. III) jusqu'à l'impossibilité absolue de déglutir, par compression (Webster obs. IV), elle peut être paroxystique et douloureuse ; transitoire (Bertrand) ces auteurs l'expliquent par l'œsophagisme dû à l'excitation du récurrent.

La cyanose de la face est, le plus souvent symptomatique d'une compression ou d'une oblitération de la veine cave supérieure ; elle fait partie du syndrome de compression de cette veine : c'est d'abord

une simple stase sanguine (Lichy) ; puis la cyanose s'installe par crises accompagnées parfois de quintes de toux ou d'accès de suffocation : la face est injectée de sang ; les lèvres sont tuméfiées, bleues, on note en plus de la céphalée, des vertiges, des épistaxis.

L'œdème d'abord léger, circonscrit à la face devient rapidement plus prononcé, le cou s'empâte, l'infiltration gagne les régions deltoïdiennes, puis les bras et la partie supérieure de la face antérieure du thorax réalisant le type d'œdème en pèlerine de Stokes ; le dos est respecté.

Une circulation collatérale complémentaire s'installe, pour suppléer à l'imperméabilité de la veine cave supérieure : elle tend à relier ses affluents à ceux de la veine cave inférieure. Le syndrome complet de la veine cave supérieure est rare dans le lymphosarcome. Strauss en rapporte un cas : les veines sous-clavières, épigastriques et iliaques sont distendues, vermiformes. Harvier en rapporte un autre ; ceux ci relèvent d'une thrombose, mais le plus souvent seule une action mécanique de compression est en jeu : Bertand l'observe deux mois après le début de la dyspnée ; Janeway (obs. IV) le voit évoluer dans les dix derniers jours, il apparut en tout cas à un stade avancé de la maladie, alors que la tolérance est terminée.

L'œdème des membres inférieurs a été signalé par Tuley et Graves dans un cas où le lymphosarcome du médiastin avait envahi le diaphragme.

Webster a vu les hématomésés, associées à une

orthopnée terrifiante, elles relèvent d'après cet auteur, de la compression des veines pulmonaires.

Le pouls est modifié : le plus souvent accéléré (Bertrand, Langell, Harvier) : ils sont synchrones, égaux. La tension est basse ($13/8$ au Pachon, Harvier).

Les douleurs précoces, fréquentes sont signalées : dans la région interscapulaire sous forme de névralgies exaspérées par le décubitus horizontal (Tulay) aux deux épaules et au bras gauche (Harvier), qui peut être simplement engourdi (Lagente) sous forme de douleurs retro-sternales, elles relèvent de la compression par la tumeur, des nerfs intercostaux ou du plexus brachial, de l'érosion du plastron sterno-costal (Janeway, obs. I).

Les signes fonctionnels groupés ou isolés conduisent à l'examen du thorax : L'inspection montre une déformation au niveau de l'union du manubrium et du sternum, qui fait en avant un angle obtus (Letulle); le cou est augmenté de volume jusqu'à la région mastoïdienne, assez souvent doublé.

La palpation montre une tumeur dure, ligneuse qui comble les espaces intercostaux et empêche de percevoir les battements vasculaires ; carotidiens, aortiques et de la pointe,

La percussion, signe capital : révèle une matité de bois, absolue qui correspond aux points de contact de la tumeur avec la paroi thoracique, cette matité est relative dans les zones où la tumeur est plus éloignée, sa forme est assez régulièrement pyrami-

dale à base diaphragmatique, à sommet situé au niveau de la fourchette sternale (Harvier).

L'auscultation montre des zones de silence respiratoire ou de collapsus atélectasique : souffle bronchique répondant à l'augmentation de densité du parenchyme pulmonaire, parfois ce souffle prend le timbre caverneux (Langell). La bronchophonie avec souffle bronchique et pectoriloqué aphone, traduisent la compression trachéo-bronchique (Harvier).

L'auscultation du cœur montre les bruits assourdis : Dans le seul cas de Lorenzini ; un murmure systolique traduisait la compression de l'artère pulmonaire.

La pleurésie, considérée par Letulle comme un symptôme de tumeur du médiastin à une grosse valeur : Ross l'a observé dans la moitié des cas ; nous l'avons relevée 8 fois sur 21 cas. Dans notre observation seule elle est hémorragique. La formule de cette pleurésie mérite de retenir l'attention : Ross remarque que sa formule est celle d'une pleurésie à lymphocytes dans tous les cas qu'il a étudiés ; dans une observation en particulier 96 o/o des éléments étaient des lymphocytes. Harvier qui regarde l'épanchement comme transsudatif y observe 60 o/o de lymphocytes. Dans tous les cas, comme dans le notre, l'inoculation au cobaye est négative, il y a là mieux qu'une coïncidence : reportons-nous à un cas de lymphadenome du médiastin, publié par Boidin. Dans le liquide pleural il trouve 88 o/o de lymphocytes, là aussi l'inoculation au cobaye est négative, mais à l'autopsie il

observe sur la plèvre droite de nombreux petits points jaunâtres simulant à première vue de petits tubercules miliaires ; à l'examen histologique ils sont formés d'un tissu réticulé contenant dans ses mailles des lymphocytes typiques : il assistait donc à la chute des éléments néoplasiques dans le liquide pleural, et ce sont ces éléments qu'on retrouve dans la formule du liquide épanché. Si l'on songe que l'on voit le lymphosarcome évoluer avec de la fièvre on conçoit que cette pleurésie puisse constituer un gros embarras diagnostic avec des lésions tuberculeuses. Cependant la rapidité de reproduction de l'épanchement, le fait que son évacuation soulage peu la dysnée, sont deux points importants : Lorenzini en six semaines enlève huit litres de liquide citrin de la plèvre gauche. Tuley et Graves dans un cas de pleurésie chyloforme sans lésions du canal thoracique évacuent 12 litres en trois mois.

Le cas publié par Roccavilla nous semble bien constituer un problème de diagnostic très difficile, il s'agit d'un homme de 50 ans chez qui est survenu sans autres signes : une paraplégie isolée, cet homme meurt au bout de 18 mois d'une escarre du décubitus et à l'autopsie on trouve un lymphosarcome développé surtout vers la droite de sorte qu'il n'avait comprimé aucun organe du médiastin : l'infiltration néoplasique en revanche atteignaient quatre vertèbres dorsales.

La radiographie est naturellement une méthode d'examen nécessaire : De La Camp a étudié un

certain nombre de tumeurs lymphatiques du médiastin, il en conclut qu'elles se montrent dans l'espace clair sagittal : petites, elles se perdent dans l'ombre médiane ; très grosses elles dépassent cette ombre qui prend une forme bosselée ; leurs bords non animés de battements arrivent, dans le cas de tumeur volumineuse, à masquer l'image du cœur, et parfois reçoivent de cet organe, quand elles sont peu développées, une impulsion qui n'a jamais le caractère d'expansibilité propre aux anévrysmes ; on ne trouve pas deux cœurs qui battent dans la poitrine (Stokes), il n'y en a plus un seul.

Ces ombres sont beaucoup plus étendues que celles des adénopathies.

La radiographie a pu permettre de préciser le siège : Boudet a ainsi trouvé une « ombre dans le médiastin antérieur, affleurant la base du cœur, en oblique on voit qu'elle y est cantonnée ».

Diagnostic. — Le diagnostic positif repose sur des faits :

1^o D'ordre clinique, ce sont eux que déjà nous avons indiqués ; ils sont d'autant plus nets qu'ils sont le plus souvent groupés pour donner soit une forme respiratoire fréquente, soit une forme veineuse rare. Il faut savoir qu'il peut rester très longtemps latent (Troussaint, Witthauer, Fernet), ou être une trouvaille d'autopsie : cas de Lereboullet, où le lymphosarcome évoluait chez un malade de 52 ans, atteint de myasthénie bulbo-spinale ; cas d'Auvray chez une

femme de 50 ans, opérée pour pleurésie purulente, elle meurt deux mois après ; à l'autopsie on trouve un lymphosarcome ; cas de Fife où le seul symptôme fut une pleurésie isolée. Un seul symptôme peut dominer la scène, c'est souvent la toux et la suffocation ; on pense alors à la tuberculose, à la coqueluche, à l'asthme, à l'emphysème. Le siège de la tumeur peut être révélé par le mode de groupement des symptômes ; le syndrome de compression veineuse, cyanose, œdème, circulation collatérale (il faut y ajouter les signes physiques suivants plus particulièrement marqués : matité et saillie du plastron sternal) relèvent d'un siège médiastinal antérieur. A un siège voisin du plan trachéo-bronchique correspondent : la dyspnée angoissante avec suffocation, altération de la voix (phénomène rare), puis cornage, tirage suffocation allant à l'asphyxie. Enfin l'adénopathie, sus-claviculaire, cervicale, axillaire a une importance énorme pour le diagnostic ;

2° L'examen radiographique. Cet examen absolument indispensable montre la tumeur avec les caractères sur lesquels nous avons déjà beaucoup insisté.

Le diagnostic différentiel est à faire surtout d'avec l'anévrysme de l'aorte ; on peut d'abord trouver les signes propres à cette affection, mais elle peut évoluer elle aussi très insidieusement ; et surtout elle peut s'accompagner de médiastinite syphilitique : d'une part l'anévrysme masqué par la médiastinite peut n'être rendu visible que par le traitement, d'autre part nous avons vu comme dans notre cas

le lymphosarcome du médiastin influencé par le traitement antisyphilitique.

Le début par une hypertrophie ganglionnaire cervicale, un prurit intense, la fièvre, l'hypertrophie de la rate, du foie, une leucocytose légère, enfin une biopsie, elle aussi indispensable, montreront la maladie de Hodgkin, dont le pronostic est tout différent puisque cette affection évolue en quatre à dix ans. Il convient cependant d'être réservé puisque Ralston, Wells, Karsner, Coley ont observé en quelques mois la transformation en lymphosarcomes de lymphogranulomatoses étudiées histologiquement.

Evolution. — Tous les cas de lymphosarcomes constatés ont évalué vers la mort en un temps variant de neuf semaines (Ross) à vingt-neuf mois (Janeway). La durée moyenne est de huit mois. Le pronostic est fatal dans un délai plus ou moins rapproché. Webster pense même que l'on peut affirmer la mort avant quelques mois si l'activité amoiboïde des cellules est très marquée : il a ainsi observé douze cas.

On a tenté la radiumthérapie (Janeway) dans trois cas histologiquement confirmés, l'action a été nulle ; dans six autres cas non confirmés l'action aurait été curatrice. Harvier attribue à l'influence de la radiothérapie la durée plus grande de l'évolution qu'il a constatée. Nous avons longuement vu d'autre part ce que l'on doit penser de l'influence momentanée du traitement antisyphilitique dans certains cas.

CONCLUSIONS

De cette étude nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° Avec Dominici et Ribadeau Dumas nous nommerons **lymphosarcomes** les tumeurs présentant à côté de cellules lymphoïdes, des grandes cellules à noyaux multiples et bourgeonnants, réparties dans des espaces limités par du tissu fibreux ;

2° Le lymphosarcome est une affection rare. Ross en 1914, dans une étude sur les tumeurs du médiastin portant sur 60 cas, donne une proportion de 31 cas de lymphosarcomes, sans en publier d'ailleurs les observations. De notre côté nous avons pu, dans la littérature médicale, relever 25 cas authentiques, avec examens histopathologiques complets ; parmi-ceux-ci Webster seul en rapporte 5 ; de notre côté nous en apportons encore une nouvelle ;

3° **Cliniquement** le lymphosarcome du médiastin se caractérise par un **syndrome de compression médiastinale** : celle-ci, assez élective, se caractérise par : une *dyspnée* intense et continue, accompagnée de *cornage* et de *tirage* avec *crises paroxysmiques* ; une *toux quinteuse coqueluchoïde* ; de

l'œdème et de la *cyanose de la face* en rapport avec une compression veineuse accentuée ; des *douleurs à type névralgique* ; plus rarement de la *dysphagie* et des *troubles de la voix*. Certains auteurs ont montré la fréquence d'un *épanchement pleural* et en font un véritable symptôme (Letulle) ;

4° **Radioscopiquement** on voit : une *opacité intense*, très étendue, à contours flous, non animés de battements, occupant l'aire cardiaque ;

5° Le **pronostic** est fatal : l'évolution se fait en un temps moyen de huit mois, la mort subite est la terminaison habituelle ;

6° Le **diagnostic** de nature de la compression médiastinale est très difficile : il ne peut être fait pendant la vie que par une biopsie des ganglions cervicaux (Ross, Webster). Ordinairement l'affection n'est reconnue qu'à l'examen histologique qui montre les caractères essentiels de notre définition ;

7° La **pathogénie** est obscure : certains auteurs lui assignent une origine thymique (Letulle), d'autres auteurs croient à une origine infectieuse (Webster) ; dans certains cas on a noté la coïncidence de l'évolution sur terrain syphilitique (Boudet, Berghausen) ;

8° Les divers *traitements* tentés paraissent avoir peu influencé la maladie : la radiumthérapie n'a donné aucun résultat à Janenay ; la radiothérapie pourrait même, dans notre observation personnelle, être regardée comme responsable d'un coup de fouet donné à l'affection ;

9° L'observation nouvelle que nous apportons est

celle d'un lymphosarcome du médiastin présentant une symptomathologie voisine dans son ensemble de celle des cas que nous avons pu relever : elle présente cependant les particularités suivantes :

a) Extension plus grande : atteinte en masse de toute la région cervicale réalisant une véritable forme cervico-médiastinale ;

b) Epanchement hémorragique récidivant n'ayant pas tuberculisé le cobaye ;

c) Nature du terrain sur lequel se développe la tumeur : notre malade étant une syphilitique reconnue ; les diagnostics cliniques successivement portés furent ceux de médiastinite syphilitique, d'anévrysme de la crosse ; le traitement institué amena en outre une rétrocession manifeste de la tumeur dans sa portion cervicale.

Vu : le Président de la thèse,

P. CARNOT

Vu : le Doyen,

H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Revue gén. de clin. et thérap. Tumeurs du médiastin, p. 225, 1921.
- AUVRAY. — Bul. Soc. Anat. Paris. Lymphosarcome du médiastin méconnu, p. 49, 1905.
- BALZER et MILIAN. — Soc. de Dermatologie, novembre 1911.
- BERGHAUSEN. — Americ. Journ. of syphilis of Saint Louis. Lymphosarcoma and syphilis, p. 317, 1920.
- BERTRAND. — Thèse de Paris, t. II, n° 193, 1884.
- BOIDIN. — Soc. Méd. Hôp. Pleurésie lymphocytaire, lymphosarcome du médiastin, 1904.
- BOUDET. — Bul. Soc. Anat. Paris, p. 393, 1908.
- BILLROTH. — Virchow's Arch. XIII, p. 457, 1862.
- BIRCH HIRSCHFELD. — Cycl. Pract. Med. Ziemssen, XVI, p. 829, 1877.
- COLEY. — Trans. of Amer. surg. Ass., 1915.
- COHNHEIM. — Virchow's Arch. Bd., XXXIII, S. 452, 1865.
- COENEN. — Archiv für klinische chirurgie (Langenboch's). Berlin, p. 523, 1906.
- DE LA CAMP. — Beitrage zur klinik und Pathologie der mediastinal tumoren. charité ann. Berlin, t. XXVIII, p. 99, 1903.
- DELESSERT. — Thèse de Genève. Contribution à l'étude des tumeurs malignes du médiastin antérieur, 1919.
- DOMINICI et RIBADEAU DUMAS. — Soc. de Biologie. Notes sur le lymphosarcome, 1908.
- EWING JAMES. — Surgery, gynec, and obst. Chicago, april, p. 461, 1916.
- FIFE. — Amer. Pediatric Society, 31 mai. A case of lymphosarcoma, 1920.
- HARVIER. — Bul. Soc. Med. Hôp., 18 mars, p. 375, 1921.
- HODGKIN. — Med. clin. Tr. London, vol. XVIII, p. 68, 1832.
- HAUSER. — Bul. Soc. Anat., p. 170, 1901.
- JANEWAY. — Annals of surgery of Philadelphia, p. 460, 1920.
- KARSNER. — Arch. int. médecine, vol, VI, p. 475, 1915.

- KUNDRAT. — Wiener. klin. Woch., vol. VI, p. 211, 1893.
LAMBL. — Aus dem Franz. Joseph. Kinderspital in. Prag.,
p. 252, 1860.
LAGENTE. — Thèse de Paris, obs. XII, 1888.
LASNIER. — Bul. Soc. Anat. Paris, p. 266, 1908.
LASSALLE. — Arch. de médecine des enfants, 1919.
LANGHANS. -- Wirchow's Arch., liv. S., p. 509, 1872.
LANGELL. — Inaug. Dissert. München, Ein gall lymphosarkum,
LEREBOULLET et BAUDOUIN. — Soc. Méd. Hôp., p. 642, 1910.
LETULLE. — Arch. générales de médecine, t. 20, p. 641, 1890.
LICHTY. — Cleveland Med. Journal, mars 1907.
LORENZINI. — Rivista di clinica Pediatrica. Florence, p. 159, 1920.
LORRAIN et DUROZAY. — Bul. Soc. Anat., p. 257, 1904.
MÉNÉTRIER. — Paris-Médical, 17 février 1923.
REED. — Amer. Journ. Med. Soc., 1902.
ROCCAVILLA. — Riforma medica. Naples, p. 365, 1915.
ROSS. — Edimburgh medical journal, p. 444, 1914.
STERNBERG. — Wiener Klin. Wochen., vol. XXI, p. 475, 1908.
STRAUSS. — New-York Medical journal, p. 646, 1915.
TULEY et GRAVES. -- Journ. Amer. of Med. Association, p. 1844,
1916.
WELCH. — New-York Path. Soc., 1912.
WELLS RALSTON. — Ann. of Surgery of Philadelphia, p. 509,
1922.
WEBSTER. — John's Hopkin's Hop. Rep. Baltimore, vol. XX,
fos. III, p. 251, 1921.
WILKES. — Guy's Hosp. Reports, vol. II, p. 114, 1856.
WIRCHOW. — Die krank. Geschwalst, 1863.
WUNDERLICH. — Archiv. fur Physiol., XVII, p. 123.
WOLF et GIET. — Bul. Soc. Anat., 22 juillet 1922.

